






FR2760362

Patent number: FR2760362
Publication date: 1998-09-11
Inventor: DRAY FERNAND JOSEPH
Applicant: VITASTEROL (FR)
Classification:
- **international:** A61K7/42; A61K7/48
- **european:** A61K8/63; A61K31/565T5
Application number: FR19970002811 19970310
Priority number(s): FR19970002811 19970310

Also published as:

 WO9840074 (A1)
 EP0973524 (A1)
 US6407084 (B2)
 US2001041696 (A1)
 EP0973524 (B1)

Report a data error here

Abstract of FR2760362

The invention concerns the use of a 7-hydroxylated steroid in a composition for preventing or treating skin-ageing effects and/or UV radiation effects on the skin. The invention also concerns a cosmetic treatment for skin-ageing effects and/or UV radiation effects on the skin.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 760 362

②① N° d'enregistrement national :

97 02811

⑤① Int Cl⁶ : A 61 K 7/42, A 61 K 7/48

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 10.03.97.

③① Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 11.09.98 Bulletin 98/37.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : VITASTEROL SOCIETE A RESPON-
SABILITE LIMITEE — FR.

⑦② Inventeur(s) : DRAY FERNAND JOSEPH.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : BREESE MAJEROWICZ.

⑤④ UTILISATION COSMETIQUE OU DERMATOLOGIQUE DE STEROIDES 7-HYDROXYLES.

⑤⑦ La présente invention concerne l'utilisation d'un sé-
troïde 7-hydroxylé dans une composition pour prévenir ou
traiter les manifestations du vieillissement cutané et/ ou les
effets d'irradiations UV sur la peau.

L'invention a aussi pour objet un procédé de traitement
cosmétique des manifestations du vieillissement cutané et/
ou des effets d'irradiations UV sur la peau.

FR 2 760 362 - A1



UTILISATION COSMÉTIQUE OU DERMATOLOGIQUE DE
STÉROIDES 7-HYDROXYLÉS.

La présente invention concerne l'utilisation
5 de stéroïdes 7-hydroxylés pour la préparation de
compositions cosmétiques ou dermatologiques pour prévenir
et/ou traiter les effets cutanés du vieillissement et de
l'action d'irradiations ultra-violettes.

La formation des hormones stéroïdes, leurs
10 interrelations et leurs fonctions ont été largement
décrites dans l'art antérieur. Les fonctions de la
pregnenolone (PREG) et de la déhydroépiandrostérone (DHEA)
ainsi que de certains de leurs dérivés sont notamment
rappelées dans la demande de brevet PCT publiée sous le
15 numéro WO 94/08588.

La DHEA et son dérivé sulfate (S-DHEA)
circulent en quantité importante chez l'homme adulte, mais
son taux diminue avec l'âge (Orentreich & coll., *J. Clin.
Endocr. Metab.* 59: 551-555, 1984). Il a ainsi été proposé,
20 par exemple dans le demande de brevet français publiée sous
le numéro 2 729 854, d'utiliser la S-DHEA dans une
composition cosmétique à application topique destinée au
traitement de certains signes de vieillissement. De
multiples effets de la DHEA ont été décrits, mais certains
25 s'opposent aux processus et aux pathologies associées au
vieillissement (Watson & coll., *Drug & Aging* 2: 274-291,
1996). Malgré de nombreuses expérimentations, aucune des
explications avancées pour les effets de la DHEA n'a pu
être pleinement prouvée (Kalimi & coll., *Molec. Cell.
30 Biochem.* 131: 99-104, 1994), et l'utilisation thérapeutique
de la DHEA a révélé des effets secondaires indésirables, en
particulier chez la femme, en tant que précurseur potentiel
des hormones androgènes.

Il a maintenant été montré que les dérivés 7-
35 hydroxylés de la PREG et de la DHEA sont formés par un

système enzymatique présent dans de multiples tissus et organes, dont la peau, où ils favorisent les mécanismes liés à l'immunité (Morfin & Courchay, *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 50: 91-100, 1994). Comme les taux de DHEA circulants, l'activité de ces enzymes hydroxylantes diminue avec l'âge (Doostzadeh & Morfin, *Steroids* 61: 613-620, 1996).

La Demanderesse s'est donc intéressée aux effets de stéroïdes 7-hydroxylés et de leurs dérivés sur les cellules qui constituent la peau humaine et qui sont affectées lors du vieillissement ou après irradiation UV. Les travaux de recherche réalisés par la Demanderesse ont permis de mettre en évidence que les effets des glucocorticoïdes conduisant à l'apoptose cellulaire sont oblitérés par les stéroïdes 7-hydroxylés et que leur action sur les cellules cutanées se traduit par des effets bénéfiques et protecteurs.

De façon surprenante, les résultats obtenus avec les composés de l'invention ne correspondent pas à ceux classiquement attendus avec des hormones stéroïdes. En effet, le processus d'hydroxylation effectué par l'organisme sur la PREG ou la DHEA est irréversible, et de ce fait les hormones stéroïdes classiques ne peuvent plus être produites à partir des dérivés 7-hydroxylés.

En conséquence, l'utilisation de 7-hydroxystéroïdes à des fins cosmétologiques pour traiter ou prévenir les effets cutanés du vieillissement présente des avantages remarquables par rapport aux stéroïdes des compositions cosmétiques de l'art antérieur.

Les travaux récents concernant les modifications cutanées provoquées par l'âge ou les UV et leur traitement médical envisagent spécifiquement l'acide rétinoïque, les α -hydroxy acides et la DHEA, mais ne mentionnent pas les 7-hydroxystéroïdes (Gilchrest, *Brit. J. Dermatol.* 135: 867-875, 1996; Watson & coll., *Drugs & Aging* 2: 274-291, 1996).

La production de dérivés 7-hydroxylés de la DHEA est connue depuis longtemps, dans les tissus du foetus humain (Sulcova & coll., *Endocr. Experiment.* 2: 167-172, 1968), dans l'épithélium amniotique (Sulcova & coll., *J. Steroid Biochem.* 7: 101-104, 1976), le foie humain (Starka, *Sond. Zeit. Natur.* 17: 1-2, 1965), les testicules et l'épididyme humains (Sulcova & Starka, *Experimentia* 28: 1361-1362, 1972) et dans les pré-adipocytes humains (Khalil & coll. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 46: 585-594, 1993). Par ailleurs, les taux circulants de 7 α -hydroxy-DHEA ont été mesurés chez des femmes préménopausées à 200-300 pg/ml (Skinner & coll. *Steroids* 30: 315-330, 1977) et la 3 β , 7 α -dihydroxy-5 α -androstan-17-one (7 α -hydroxy-isoandrostérone) a été caractérisée dans les urines humaines (Jacolot & coll. *J. Steroid Biochem.* 14: 663-669, 1981). Plus récemment, le phénomène de la 7-hydroxylation a été étendu à d'autres stéroïdes qui possèdent, en commun avec la DHEA, une structure 3 β -hydroxylée. Il s'agit de la PREG (Akwa & coll. *Biochem. J.* 288: 959-964, 1992; Morfin & Courchay *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 50: 91-100, 1994), du 5 α -androstan-3 β , 17 β -diol (Morfin & coll. *Biochimie* 59: 637-644, 1977; Morfin & coll. *J. Steroid Biochem.* 12: 629-632, 1980), du 3 β -hydroxy-5 α -androstan-17-one (Akwa & coll. *Biochem. J.* 288: 959-964, 1992) et du 3 β -hydroxy-5 α -pregnan-20-one (Strömstedt & coll. *Molec. Pharmacol.* 44: 1077-1083, 1993).

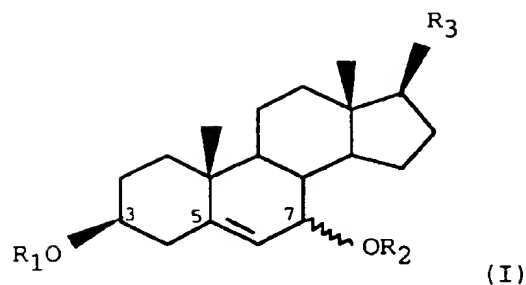
Quelques travaux sur des stéroïdes 7-hydroxylés ont prouvé qu'ils étaient dénués d'effets hormonaux propres tant androgènes qu'oestrogènes ou sur la sécrétion des hormones hypophysaires (Celotti & coll. *J. Steroid Biochem.* 18: 397-401, 1983; Sunde & coll. *J. Steroid Biochem.* 16: 483-488, 1982). L'ensemble de ces résultats a donc conduit à considérer la 7-hydroxylation des stéroïdes comme un processus terminal d'inactivation hormonale conduisant à l'excrétion urinaire et biliaire des

stéroïdes 7-hydroxylés produits (Ofner & coll. *J. Steroid Biochem.* 11: 1367-1379, 1979; Strömstedt & coll. *Molec. Pharmacol.* 44: 1077-1083, 1993; Khalil & coll. *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 48: 545-552, 1994). Ce n'est que très récemment que les effets multiples constatés avec la DHEA (Watson & coll. *Drug & Aging* 9: 274-291, 1996) ont pu être expliqués en partie par les propriétés immunostimulatrices de ses dérivés 7-hydroxylés (Morfin & Courchay *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 50: 91-100, 1994; Padgett & Loria *J. Immunol.* 153: 1544-1552, 1994; Loria & coll. *J. Endocrinol.* 150: S209-S220, 1996). Les propriétés antiglucocorticoïdes présentées par la 7 α - et la 7 β -hydroxy-DHEA ont été prouvées et étendues à d'autres stéroïdes 7-hydroxylés comme ceux décrits dans les demandes de brevet PCT publiées sous les numéros WO 93/20687 et WO 94/08588 pour leur rôle dans le déclenchement des processus immunitaires.

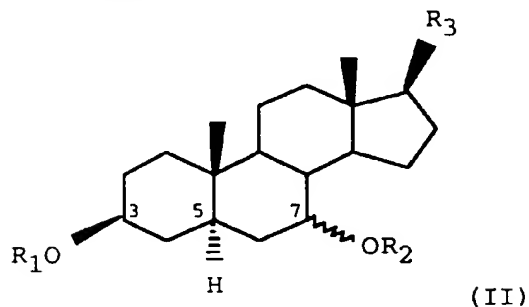
Il apparaît donc que la DHEA et la production de ses dérivés 7-hydroxylés diminuent avec l'âge alors que celle des glucocorticoïdes ne varie pas. Au cours du vieillissement, l'apport de stéroïdes hormonaux au niveau cutané se trouve donc modifié avec une prédominance en glucocorticoïdes dont les effets promoteurs du vieillissement cutané sont connus.

En conséquence, un apport localisé en stéroïdes 7-hydroxylés dotés d'un effet antiglucocorticoïde particulier mais naturel permet de ramener la peau traitée dans son contexte stéroïdien du jeune âge.

L'invention est donc relative à l'utilisation, dans une composition cosmétique ou dermatologique à application topique destinée à prévenir ou traiter les manifestations du vieillissement cutané et/ou les effets d'irradiations UV sur la peau, d'un composé 7 α ou 7 β substitué de la DHEA ou de la PREG, réduits ou non en position 5, et donc répondant à la formule :



ou à la formule :



dans lesquelles :

R_1 est choisi parmi : un atome d'hydrogène, les fonctions ester d'acide organique de 1 à 24 atomes de carbone, ester sulfurique ou ester phosphorique, ou ether carboné de 1 à 24 atomes de carbone comprenant zéro ou plusieurs atomes d'azote, les ethers d'hydrates de carbone de 3 à 100 atomes de carbone et leurs dérivés dont ceux comprenant ou non un ou plusieurs atomes d'azote.

R_2 est choisi parmi : un atome hydrogène ou une fonction ester d'acide gras de 1 à 24 atomes de carbone.

R_3 est choisi parmi : un atome d'hydrogène, un groupe -OH, les groupes de formules : $-\text{CO}-R_4$, $-\text{CHOH}-R_4$, $=\text{CH}-\text{CH}_3$, $=\text{COH}-\text{CH}_3$, $-\text{CHR}_4-\text{CH}_3$, $=\text{O}$, dans lesquels R_4 est un groupe alcoyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone, de préférence méthyle, substitué ou non.

Les composés de l'invention sont des dérivés 7α ou 7β substitués de la DHEA ou de la PREG et plus particulièrement encore des dérivés 7α ou 7β -hydroxylés réduits ou non en position 5.

Un groupe de composés préférés de l'invention sont les dérivés 7 α -hydroxylés, c'est à dire ceux dans lesquels l'oxygène porté dans la position 7 est axial (7 α) et le substituant R₂ est un hydrogène .

Un autre groupe de composés préférés de l'invention sont ceux où R₁ est l'hydrogène, notamment la 7 α -hydroxy-DHEA et la 7 α -hydroxy-isoandrosterone où R₃ est une cétone (=O) .

Il convient de remarquer que les dérivés de l'invention dans lesquels R₁ est un acide organique présentent une liposolubilité accrue qui offre l'avantage d'améliorer la rétention de ces composés dans les cellules, notamment au niveau des membranes et par conséquent de prolonger leur activité et leur effet sur les cellules cutanées. Parmi ces dérivés, on préfère ceux dans lesquels R₁ est un palmitate, un oléate ou un férulate, et notamment le 3 β -palmitoyl-DHEA, le 3 β -oleyl-DHEA et le 3 β -feruloyl-DHEA.

Les compositions cosmétiques ou dermatologiques de l'invention peuvent comprendre ou un ou plusieurs dérivés de stéroïde selon l'invention, ainsi que d'autres composés connus pour leur propriété cosmétologique ou dermatologique comme des hormones, et, bien entendu, les adjuvants ou véhicules classiquement utilisés dans ces domaines.

Pour l'utilisation d'un dérivé de stéroïde de l'invention dans une composition cosmétique destinée à compenser, traiter et/ou prévenir les effets cutanés du vieillissement et/ou les effets d'irradiations UV sur la peau, ledit dérivé est administré à une dose comprise entre 0,05 et 10 mg par application et par jour et de préférence entre 0,05 et 5 mg par application et par jour.

L'effet de restauration ou de prévention du vieillissement cutané chez les personnes d'un certain âge ainsi que des effets protecteurs vis-à-vis des UV est

applicable pour tout traitement visant à restaurer le tonus cutané, rafermir la peau et effacer les rides.

De par leur nature, les dérivés de l'invention peuvent être mis en oeuvre sous des formes galéniques très diverses pour leur administration percutanée. Il peut s'agir de formes résultant de l'addition aux dérivés de l'invention de composés acceptables en cosmétique et permettant de réaliser des crèmes, des pâtes, des gels, des lotions, des émulsions "eau dans l'huile" ou "huile dans l'eau" ainsi que des formes composées de liposomes de micelles simples ou mixtes ou autres promoteurs de pénétration tels les lysophospholipides, les cyclodextrines, du polyéthylène glycol, des tensioactifs, des alcools, des acides gras, des huiles végétales. Cette liste n'est pas limitative et toute autre présentation connue de l'homme peut être envisagée dès lors qu'elle est adaptée aux dérivés stéroïdiens de l'invention qui ont comme caractéristique d'être à la fois hydrosolubles et liposolubles. Ainsi, les compositions cosmétiques ou dermatologiques de l'invention peuvent se présenter sous forme de crèmes, lotions, gels et pommades ou tout autre forme généralement utilisées pour des applications topiques.

D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, donnés à titre non limitatif, et montrant les performances obtenues par les dérivés de l'invention comme agents antiapoptotiques, antiradicalaires et promoteurs de la prolifération de cellules cutanées humaines.

Exemple 1 : Effets du 3 β ,7 α -dihydroxy-5-androstene-17-one (7 α -hydroxy-DHEA) et du 3 β ,7 α -dihydroxy-5 α -androstane-17-one (7 α -hydroxy-ISOA) sur l'apoptose cellulaire induite par les glucocorticoïdes.

Le thymus de souris C57BL/6 âgées de 4 semaines

est prélevé. La culture des thymocytes est réalisée pendant 6 heures en milieu RPMI 1640 et en présence ou en l'absence du stéroïde testé. L'apoptose (fragmentation de l'ADN) est mesurée par cytométrie de flux après marquage par l'iodure de propidium. Le phénomène apoptotique est contrôlé par électrophorèse de l'ADN révélée par le bromure d'éthidium selon la technique classique (observation d'échelles de 200 paires de bases). Les résultats rapportés dans le tableau I ci-dessous ont été obtenus:

Tableau I

Stéroïdes dans le milieu (dans 10ml d'éthanol)	Cellules apoptotiques (%)
Ethanol seul	41,5
Dexaméthasone 10^{-6} M	72,7
Dexaméthasone 10^{-6} M + DHEA 10^{-6} M	39,0
Dexaméthasone 10^{-6} M + 7 α -hydroxy-DHEA 10^{-6} M	58,8
Dexaméthasone 10^{-6} M + 7 α -hydroxy-ISOA 10^{-6} M	72,0
Dexaméthasone 10^{-5} M	73,5
Dexaméthasone 10^{-5} M + DHEA 10^{-5} M	51,4
Dexaméthasone 10^{-5} M + 7 α -hydroxy-DHEA 10^{-5} M	48,6
Dexaméthasone 10^{-5} M + 7 α -hydroxy-ISOA 10^{-5} M	46,3

Il apparaît de ces essais que les 7 α -hydroxystéroïdes testés ont un effet antiapoptotique s'opposant à celui de la dexaméthasone sur les cellules T de souris. Leur effet à 10^{-5} M est supérieur à celui de leur stéroïde précurseur (la DHEA ou déhydroépiandrosterone ou 3 β -hydroxy-5-androstène-17-one).

Exemple 2 : Effets de la 3 β ,7 α -dihydroxy-5-androstène-17-one (7 α -hydroxy-DHEA) sur la viabilité de kératinocytes humains en culture.

Des kératinocytes humains sont obtenus à partir de pièces chirurgicales et sont cultivés en monocouche jusqu'à préconfluence. La 7 α -hydroxy-DHEA est administrée à

ces cultures à diverses concentrations en solution
éthanolique (10 %), chaque concentration étant testée en
octuple. Des contrôles sont effectués avec l'éthanol seul
(10%). Après 24 heures, la viabilité des kératinocytes est
mesurée par test au MTT (3-(4,5-diméthyl thiazol-2-yl)-2,5
diphenyl tetrazolium bromide) où la succinate
déshydrogénase mitochondriale transforme le MTT en cristaux
bleus de formazan solubles dans le DMSO (Mosmann, J.
Immunol. Methods 65: 55-63, 1983). Les résultats des essais
sur la viabilité des kératinocytes sont rapportés dans le
tableau II ci-après. La viabilité cellulaire est calculée
selon la formule :

$$\% \text{ viabilité} = \text{DO}_{540} \text{ produit} \times 100 / \text{DO}_{540} \text{ témoin.}$$

Toute valeur supérieure à 100 indique un produit
favorisant la viabilité cellulaire.

Tableau II

Stéroïdes dans le milieu (dans 10 % d'éthanol)	Viabilité des kératinocytes (%)
10 % d'éthanol seul (témoin)	100
7 α -hydroxy-DHEA 10^{-4} M	124 \pm 10
7 α -hydroxy-DHEA 5.10^{-5} M	111 \pm 7
7 α -hydroxy-DHEA 10^{-5} M	119 \pm 7
7 α -hydroxy-DHEA 5.10^{-6} M	147 \pm 9
7 α hydroxy-DHEA 10^{-6} M	154 \pm 6
7 α -hydroxy-DHEA 5.10^{-7} M	139 \pm 3
7 α -hydroxy-DHEA 10^{-7} M	147 \pm 5
7 α -hydroxy-DHEA 10^{-8} M	127 \pm 3

Ces résultats montrent que la 7 α -hydroxy-DHEA
augmente significativement la viabilité des kératinocytes
humains aux concentrations entre 10^{-4} M et 10^{-8} M, le maximum
(augmentations entre 54% et 39% de la viabilité) étant
obtenu entre 5.10^{-6} M et 10^{-7} M. Par ailleurs, aucune
cytotoxicité n'a été observée. D'autres tests comparatifs

ont démontré que le précurseur DHEA était sans effet (100 ± 5).

Exemple 3 : Effets de la $3\beta,7\alpha$ -dihydroxy-5-androstene-17-one (7α -hydroxy-DHEA) sur la prolifération de fibroblastes humains en culture.

Les cultures de fibroblastes humains (femme de 32 ans) sontensemencées en plaques 24 puits à raison de 50 000 cellules/puits dans le milieu de culture standard (DMEM, gentamycine, amphotéricine B, penicilline, L-glutamine, 10% SVF). Les essais sont effectués sur 4 séries de 3 puits. Après 24 h, les fibroblastes adhèrent au support et 3 séries sont traitées par la 7α -hydroxy-DHEA aux concentrations de 10^{-6} M, 5.10^{-6} M et 10^{-7} M. La quatrième série ne contient que le vecteur (éthanol). Les milieux sont renouvelés quotidiennement, et à 96 h (72 h de contact de la 7α -hydroxy-DHEA à l'essai), les fibroblastes sont comptés sur cellule de Malassez en présence de bleu trypan.

Les résultats des effets sur la prolifération des fibroblastes sont rapportés dans le tableau III ci-dessous.

Tableau III

Steroides dans le milieu	Nombre de Fibroblastes	Augmentation de la viabilité (%)
Témoin	190 667 \pm 6 766	/
7α -hydroxy-DHEA 10^{-7} M	230 667 \pm 8 511	+ 21
7α -hydroxy-DHEA 10^{-6} M	268 000 \pm 27 154	+ 41
7α -hydroxy-DHEA 5.10^{-6} M	258 667 \pm 3 351	+ 36

Ces résultats démontrent que, dans les conditions expérimentales, le traitement des fibroblastes par la 7α -hydroxy-DHEA à 10^{-7} M, 10^{-6} M et 5.10^{-6} M augmente la prolifération cellulaire respectivement de 21%, 41% et 36% par rapport aux fibroblastes témoins non traités.

Exemple 4 : Effet anti-radicalaire du 3 β ,7 α -dihydroxy-5-androstène-17-one (7 α -hydroxy-DHEA) sur une suspension de kératinocytes humains.

Des kératinocytes provenant d'un donneur sain (femme de 25 ans) sont cultivés jusqu'au stade subconfluent en milieu spécifique (KGM) pour la prolifération des kératinocytes. Les suspensions obtenues sont réparties en triplicata dans 4 séries dont 3 sont irradiées pendant 30 min avec une lampe émettant des UVA afin d'activer la production de radicaux libres. Parmi les trois séries irradiées, une contient les vitamines C+E (0,7%) et sert de référence de protection, une contient la 7 α -hydroxy-DHEA à 10^{-6} M et la dernière sert de contrôle. Le tableau IV ci-après rapporte la mesure des effets anti-radicalaires.

Les radicaux libres produits génèrent des peroxydes lipidiques qui sont dosés par chemiluminescence (Belghmi & coll. *J. Biolum. Chemilum.* 2: 113-119, 1982). L'efficacité de la 7 α -hydroxy-DHEA est calculée sur la base des témoins non irradiés et de la référence de protection.

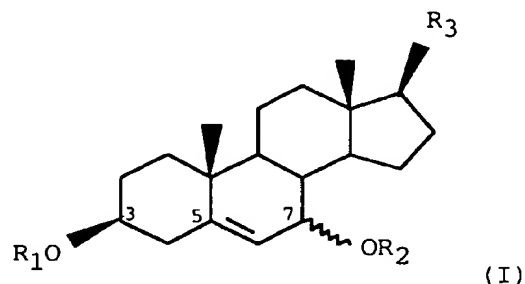
Tableau IV

Kératinocytes	Chemiluminescence	Efficacité
Témoins non irradiés	2 529 \pm 153	/
Témoins irradiés	427 750 \pm 137 322	/
Irradiés + 0,7% Vit. C+E	2 970 \pm 288	100%
Irradiés + 7 α -hydroxy-DHEA 10^{-6} M	44 164 \pm 13 303	90%

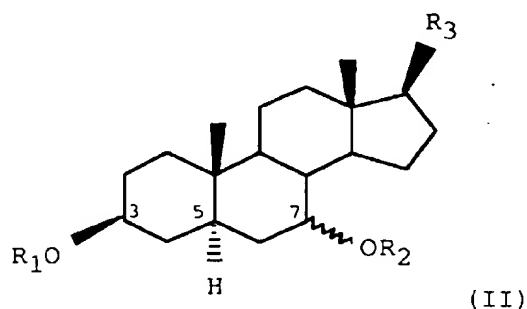
Dans les conditions de cette étude, l'efficacité antiradicalaire *in vitro* de la 7 α -hydroxy-DHEA à 10^{-6} M est de 90%. La 7 α -hydroxy-DHEA peut être considérée comme un bon produit antiradicalaire.

REVENDECATIONS

1) Utilisation dans une composition pour prévenir
ou traiter les manifestations du vieillissement cutané
et/ou les effets d'irradiations UV sur la peau, d'un
composé répondant à la formule :



ou à la formule :



dans lesquelles :

R₁ est choisi parmi : un atome d'hydrogène, les
fonctions ester d'acide organique de 1 à 24 atomes de
carbone, ester sulfurique ou ester phosphorique, ou ether
carboné de 1 à 24 atomes de carbone comprenant zéro ou
plusieurs atomes d'azote, les ethers d'hydrates de carbone
de 3 à 100 atomes de carbone et leurs dérivés comprenant ou
non un ou plusieurs atomes d'azote.

R₂ est choisi parmi : un atome hydrogène ou une
fonction ester d'acide gras de 1 à 24 atomes de carbone.

R₃ est choisi parmi : un atome d'hydrogène, un
groupe -OH, les groupes de formules : -CO-R₄, -CHOH-R₄,
=CH-CH₃, =COH-CH₃, -CHR₄-CH₃, =O, dans lesquels R₄ est un

groupe alcoyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone substitué ou non.

2) Utilisation d'un composé de formules (I) ou (II), selon la revendication 1, dans lesquelles R_2 et/ou R_1 est un atome d'hydrogène.

3) Utilisation d'un composé de formules (I) ou (II), selon l'une des revendications 1 ou 2, dans lesquelles R_3 est une cétone.

4) Utilisation d'un composé de formules (I) ou (II), selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquelles R_1 est une fonction ester d'acide gras choisi parmi un oléate, un palmitate, un férulate.

5) Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou (II) est de la 7α -hydroxy-DHEA.

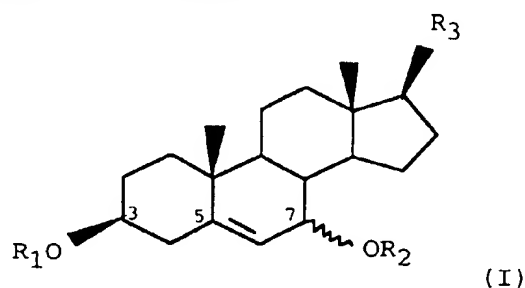
6) Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou (II) est la 7α -hydroxy-isoandrosterone.

7) Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que le composé de formule (I) ou (II) est choisi parmi le 3β -palmitoyl-DHEA, le 3β -oleyl-DHEA, le 3β -feruloyl-DHEA.

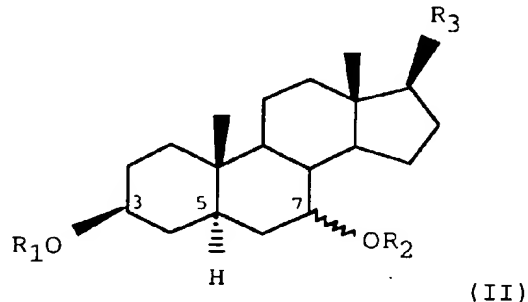
8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient au moins un composé de formule (I) ou (II) associé à un ou plusieurs adjuvants ou véhicules utilisés en cosmétologie ou dermatologie.

9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition contient entre 0,05 et 10 mg et de préférence entre 0,05 et 5 mg d'un composé de formule (I) ou (II).

10) Procédé de traitement cosmétique des manifestations du vieillissement cutané et/ou des effets d'irradiations UV sur la peau, comprenant l'application sur la peau d'une composition cosmétique contenant au moins un composé répondant à la formule :



ou à la formule :



dans lesquelles :

R₁ est choisi parmi : un atome d'hydrogène, les fonctions ester d'acide organique de 1 à 24 atomes de carbone, ester sulfurique ou ester phosphorique, ou ether carboné de 1 à 24 atomes de carbone comprenant zéro ou plusieurs atomes d'azote, les ethers d'hydrates de carbone de 3 à 100 atomes de carbone et leurs dérivés comprenant ou non un ou plusieurs atomes d'azote.

R₂ est choisi parmi : un atome hydrogène ou une

fonction ester d'acide gras de 1 à 24 atomes de carbone.

5 R_3 est choisi parmi : un atome d'hydrogène, un groupe -OH, les groupes de formules : -CO- R_4 , -CHOH- R_4 , =CH-CH₃, =COH-CH₃, -CHR₄-CH₃, =O, dans lesquels R_4 est un groupe alcoyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone substitué ou non.

10 11) Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il comprend l'application sur la peau d'une dose de ladite composition comprise entre 0,05 et 10 mg par application et par jour et de préférence entre 0,05 et 5 mg par application et par jour.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 540529
FR 9702811

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,Y	WO 94 08588 A (CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS ET MÉTIERS) * page 8, ligne 17 - ligne 28 * * page 18, ligne 16 - page 19, ligne 29 * * exemple IV * * page 23, ligne 18 - page 25 * * revendications 1-3 * ---	1-3,5,6, 8-11
Y	EP 0 415 766 A (ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION) * page 2, ligne 14 - ligne 53 * ---	1-3,5,6, 8-11
X	EP 0 189 738 A (NORMAN ORENTREICH) * abrégé * * page 6, ligne 4 - ligne 13 * * page 18; tableau 1 * * revendications 1,10,12,18 * ---	7
A	EP 0 723 775 A (L'OREAL) * le document en entier * ---	1,10
D	& FR 2 729 854 A ---	
A	WO 95 10283 A (J.W.BROADBENT NOMINEES PTY. LTD.) * page 6 - page 7 * -----	1,2,8,10
		A61K
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
14 novembre 1997		Alvarez Alvarez, C
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		